

Е. В. Турусова\*, О. Е. Насакин, Е. В. Андреева

## ФОТОГЕНЕРИРОВАННЫЙ ЙОД ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ КАПТОПРИЛА В ТВЕРДОЙ ДОЗИРОВАННОЙ ФОРМЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова", Россия, 428003, Чебоксары, Московский пр-т, 15.

\* e-mail: elvastur@yandex.ru

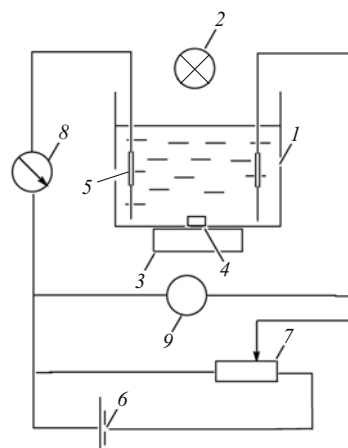
Разработана экспрессная методика определения каптоприла в твердой дозированной форме, основанная на титровании аналита раствором фотогенерированного йода, полученного в результате облучения йодида калия в присутствии смеси сенсibilизаторов (эозинага натрия: флуоресцеина: аурамина в молярном соотношении 1:1:1) при pH 5,6. В связи с тем, что содержание йода в сосуде контролировалось вольтамперометрическим методом, стабилизация тока в амперометрической цепи свидетельствовала о полноте протекания реакции титранта с каптоприлом, а, следовательно, позволяла регламентировать его содержание в препарате. Дальнейшее облучение раствора и измерение времени генерации, необходимого для восполнения убыли титранта, также позволяет регламентировать содержание активного фармацевтического ингредиента (АПИ) в лекарственной форме (ЛФ). Установлено незначительное занижение содержания АПИ при введении в ячейку более 20,0 ммоль стеариновой кислоты и 5,0 ммоль лактозы моногидрата, что необходимо учитывать при выполнении рутинного анализа. Найденное содержание каптоприла в твердой дозированной форме варьируется в диапазоне (49,1 – 50,2) и (24,2 – 25,1) мг и входит в интервал, рекомендованный приказом Министерства здравоохранения РФ от 26.10.2015 № 751н ((45,0 – 55,0); (22,5 – 27,5), мг), что свидетельствует о соответствии его качества требованиям, изложенным в нормативных документах (НД). Линейная зависимость аналитического сигнала от концентрации АПИ наблюдается в интервале (20,0 – 200,0) мг для препарата "Каптоприл, таблетки 25 мг" (ООО "Озон", Россия). Рассчитанный предел обнаружения (ПО) и количественного определения (ПКО) методики для препарата составил 10,4 мг и (34,7; 34,5) мг по изменению силы тока и времени генерации соответственно. Разработанная экспресс-методика определения каптоприла в твердой дозированной ЛФ соответствует требованиям, изложенным в руководстве по валидации биоаналитических методов, проста в исполнении, не требует дорогостоящего оборудования и, следовательно, может быть рекомендована для определения соответствия качества препарата в условиях любой контрольно-аналитической лаборатории.

**Ключевые слова:** каптоприл; фотогенерированный йод; количественное определение.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, в том числе каптоприл, в течение длительного времени используются для лечения больных с артериальной гипертензией [1], инфарктом миокарда [2], хронической сердечной недостаточностью и болезнью почек [3, 4]. Кроме того, каптоприл обладает дополнительным механизмом антиоксидантной активности за счет наличия в структуре сульфгидрильной группы [3]. Однако его антигипертензивное действие непродолжительно, а его биодоступность при пероральном приеме достаточно низкая, а иногда и нерегулярная [5]. Кроме того, имеются сведения о ряде побочных эффектов при его применении, среди которых следует упомянуть о агранулоцитозе, дисгевзии и снижении функции почек [6], в связи с чем и возникает необходимость регламентировать содержание активного фармацевтического ингредиента (АПИ) в биологических жидкостях и фармацевтических препаратах.

К настоящему времени разработано достаточно большое количество аналитических методик определения каптоприла, среди которых особое место занимают хроматографические [4, 7 – 11], так как позволя-

ют установить соответствие как качественного, так и количественного состава препарата требованиям НД.



Принципиальная схема установки для получения фотогенерированного йода и титрования АПИ: 1 — сосуд для титрования; 2 — источник света; 3 — магнитная мешалка; 4 — магнит; 5 — электроды; 6 — источник тока; 7 — делитель напряжения; 8 — гальванометр; 9 — вольтметр.

К сожалению, их возможности ограничиваются не только сложностью и дороговизной аппаратного оформления, но и длительностью единичного определения, что неприемлемо при выполнении рутинного анализа [8, 12]. В силу простоты и доступности аппаратного оформления не утратили своего значения спектрофотометрические методы. Так, например, УФ-спектрофотометрия нашла применение для определения API в фармацевтической субстанции и таблетках [12]. Известны также методики определения каптоприла в видимой области, основанные на фотометрировании окрашенных растворов, полученных в результате его взаимодействия с рядом реагентов [4, 13]. Однако содержание API, найденное вышеуказанными методиками, несколько завышено, так как компоненты таблеточной массы (глюкоза, фруктоза, лактоза, сахароза, крахмал) непосредственно влияют на интенсивность фотометрируемой формы. Несмотря на то, что флуориметрические [14, 15], спектрометрические (SALDI-MS [16], SERS [17]) и хемилюминесцентные [18] методы позволяют проводить определение каптоприла в сложной органической матрице (биологических жидкостях, фармацевтических препаратах) без проведения предварительной пробоподготовки, их возможности ограничиваются необходимостью применения дорогостоящего оборудования, а в случае последнего — длительностью единичного определения [4]. Кроме представленных методов определения, известны также кондуктометрические [4], кулонометрические [4], потенциометрические [4], полярографические [4] и электрофоретические [19]. К сожалению, предложенные методы достаточно трудоемки, в связи с чем не нашли широкого применения в аналитической практике. Альтернативой вышеуказанным методам выступает вольтамперометрический [20], основным недостатком которого является необходи-

мость предварительного отделения каптоприла от биологической матрицы. Применение фотогенерированного йода в качестве титранта позволяет не только повысить чувствительность определения, но и устранить недостатки вышеуказанного метода.

Цель исследования — разработка экспресс-методики определения каптоприла в препарате, основанной на титровании аналита раствором фотогенерированного йода, полученного в результате облучения йодида калия в присутствии смеси сенсibilизаторов (эозина та натрия: флуоресцеина: аурамина в молярном соотношении 1:1:1) при pH 5,6. Так как содержание йода в растворе контролировалось вольтамперометрическим методом (амперометрическое титрование с двумя поляризованными электродами), стабилизация тока в амперометрической цепи свидетельствовала о полноте протекания реакции титранта с API, а, следовательно, позволяла регламентировать его содержание в препарате. Дальнейшее облучение раствора и измерение времени генерации, необходимого для восполнения убыли титранта, также позволяет регламентировать содержание каптоприла в ЛФ.

#### Экспериментальная часть

Объектом исследования выступали: фармацевтическая субстанция (Changzhou Pharmaceutical Factory Co. Ltd, China), “Каптоприл Сандоз®, таблетки, 25 мг” (Салютас Фарма ГмбХ, Германия), “Каптоприл, таблетки 50 мг” (ООО “Фармакор Продакшн”, Россия), “Каптоприл, таблетки 0,025 г” (ООО “Пранафарм”, Россия), “Каптоприл-СТИ, таблетки 50 мг” (АО “АВВА РУС”, Россия), “Каптоприл, таблетки 25 мг” (ООО “Озон”, Россия).

Принципиальная схема установки для получения фотогенерированного йода и титрования API пред-

Таблица 1

#### Результаты определения каптоприла в присутствии третьего компонента

| Введено, ммоль         |  | Найдено в мг                |           |                       |                             |           |                       |
|------------------------|--|-----------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------------|-----------|-----------------------|
| $n_{C_1, H_{35} COOH}$ | $n_{C_{12} H_{22} O_{11} \cdot H_2 O}$ | по $\Delta\bar{I}$ , мА     |           |                       | по $\Delta\bar{t}$ , с      |           |                       |
|                        |  | $\bar{m} \pm \Delta\bar{m}$ | $S_r$ , % | $\eta_{от теор.}$ , % | $\bar{m} \pm \Delta\bar{m}$ | $S_r$ , % | $\eta_{от теор.}$ , % |
| -                      | -                                      | 19,67 ± 0,30                | 1,53      | 98,4                  | 19,70 ± 0,30                | 1,52      | 98,5                  |
| 0,1                    | -                                      | 19,61 ± 0,30                | 1,53      | 98,1                  | 19,60 ± 0,30                | 1,53      | 98,0                  |
| 1,0                    | -                                      | 19,58 ± 0,30                | 1,53      | 97,9                  | 19,60 ± 0,30                | 1,53      | 98,0                  |
| 5,0                    | -                                      | 19,55 ± 0,30                | 1,53      | 97,8                  | 19,56 ± 0,30                | 1,53      | 97,8                  |
| 10,0                   | -                                      | 19,47 ± 0,30                | 1,54      | 97,4                  | 19,50 ± 0,30                | 1,54      | 97,5                  |
| 20,0                   | -                                      | 18,65 ± 0,30                | 1,61      | 93,3                  | 18,66 ± 0,30                | 1,61      | 93,3                  |
| -                      | -                                      | 19,62 ± 0,30                | 1,53      | 98,1                  | 19,65 ± 0,30                | 1,53      | 98,3                  |
| -                      | 0,1                                    | 19,59 ± 0,30                | 1,53      | 98,0                  | 19,62 ± 0,30                | 1,53      | 98,1                  |
| -                      | 0,5                                    | 19,60 ± 0,30                | 1,53      | 98,0                  | 19,64 ± 0,30                | 1,53      | 98,2                  |
| -                      | 1,0                                    | 19,56 ± 0,30                | 1,53      | 97,8                  | 19,54 ± 0,30                | 1,54      | 97,7                  |
| -                      | 2,5                                    | 19,40 ± 0,30                | 1,55      | 97,0                  | 19,43 ± 0,30                | 1,54      | 97,2                  |
| -                      | 5,0                                    | 19,05 ± 0,30                | 1,57      | 95,3                  | 19,08 ± 0,30                | 1,57      | 95,4                  |

Примечание:  $m_{ФАС} = 20,0$  мг;  $n = 6$ ,  $p = 0,98$ ;

$\Delta\bar{I}$  — изменение силы тока с учетом постановки холостого, ммоль/мА;

$\Delta\bar{t}$  — время генерации титранта с учетом постановки холостого опыта, ммоль/с.

ставлена на рисунке [21]. Сосуд для титрования представляет собой химический стакан ёмкостью 150 мл (1), в который погружены два платиновых микроэлектрода (6), присоединенных к амперометрической установке (9). На электроды подается напряжение 0,04 В. Сосуд для титрования находится в светонепроницаемом кожухе со стабилизированным источником света (2) мощностью 1 Вт (светодиод (470 нм)).

Для приготовления стандартного раствора (0,004 г/мл) навеску субстанции (0,020 г) количественно переносили в мерную колбу емкостью 50 мл и доводили деионизированной водой до метки. Полученный стандартный раствор хранили при комнатной температуре не более недели и применяли для подтверждения результатов определения API в препарате методом добавок и при исследовании влияния третьего компонента на результаты определения.

При определении каптоприла в твердой дозированной форме навеску массой 0,100 г (точная навеска) порошка растертых таблеток количественно переносили в мерную колбу емкостью 50 мл, где растворяли в 15,0 мл деионизированной воды (при комнатной температуре), после чего доводили водой до метки. Перед определением полученный раствор отфильтровывали, отбрасывая первые 10,0 мл фильтрата (рабочий раствор).

Предварительно сосуд для титрования, содержащий вспомогательный раствор (40 мл 0,1 М раствора йоди-

да калия, 10 мл смеси сенсibilизаторов (10<sup>-4</sup> М растворы эозина натрия, флуоресцеина, аурамина, взятых в молярном соотношении 1:1:1) и 20 мл ацетатного буферного раствора (рН 5,6)), продували воздухом и облучали светом в течение 1 – 2 мин. Титрант генерировали со скоростью 1,4 · 10<sup>-8</sup> моль/с до его содержания 5,72 · 10<sup>-6</sup> моль (пороговое значение). После достижения порогового значения отключали источник облучения и вводили 0,1 – 0,3 мл рабочего/стандартного раствора. Так как содержание титранта контролировали амперометрически с двумя поляризованными электродами, взаимодействие API с последним сопровождалось уменьшением его количества в растворе, а, следовательно, и силы тока в амперометрической цепи. После стабилизации силы тока в цепи амперометрической установки и фиксирования показаний гальванометра вспомогательный раствор вновь облучали светом, генерируя титрант, и измеряли время, необходимое для восполнения его убыли (время генерации). Один и тот же поглотительный раствор позволяет проводить 10 – 20 определений.

Содержание каптоприла определяли по формуле:

$$m_{\text{ФАС}} = \frac{\Delta\bar{I} \cdot \text{Ц.д.} \cdot M \cdot \bar{m}_{\text{таб}}}{2 \cdot m_{\text{н}}} \cdot \frac{V_{\text{к}}}{V_{\text{а.ч.}}} \cdot 10^3, \text{ мг}$$

где Ц.д. — цена деления установки, рассчитанная по силе тока (3,81 · 10<sup>-8</sup> моль/мА); M — молярная масса

Таблица 2

Результаты определения каптоприла в ЛФ

| Серия, срок годности  | Введено, мг | Найдено по                        |           |            |           |                                   |           |            |           |                 |      |
|---|-------------|-----------------------------------|-----------|------------|-----------|-----------------------------------|-----------|------------|-----------|-----------------|------|
|   |             | фотохимическим                    |           |            |           |                                   |           |            |           | ФС.2.1.0106.18. |      |
|   |             | $\Delta\bar{I}$ , мкА             |           |            |           | $\Delta\bar{t}$ , с               |           |            |           |                 |      |
|   |             | $\bar{m} \pm \Delta\bar{m}$ , мкг | $S_p$ , % | в ЛФ, мг   | $S_p$ , % | $\bar{m} \pm \Delta\bar{m}$ , мкг | $S_p$ , % | в ЛФ, мг   | $S_p$ , % |                 |      |
| “Каптоприл-СТИ, таблетки 50 мг” (АО “АВВА РУС”, Россия)*              |             |                                   |           |            |           |                                   |           |            |           |                 |      |
| 130418, до 27.04.2021   | 0,0         | 25,2 ± 0,5                        | 1,98      | 49,8 ± 1,1 | 2,24      | 25,0 ± 0,5                        | 2,00      | 49,5 ± 1,0 | 2,02      | 49,7 ± 1,0      | 2,01 |
|   | 5,0         | 29,9 ± 0,5                        | 1,67      | 49,3 ± 1,0 | 2,23      | 29,7 ± 0,5                        | 1,68      | 48,7 ± 1,0 | 2,05      |                 |      |
| 1860317, до 01.04.2021  | 0,0         | 25,3 ± 0,5                        | 1,98      | 50,0 ± 1,1 | 2,20      | 25,1 ± 0,5                        | 1,99      | 49,7 ± 1,0 | 2,01      | 49,6 ± 1,0      | 2,02 |
|   | 10,0        | 30,0 ± 0,5                        | 1,67      | 49,5 ± 1,0 | 2,22      | 29,8 ± 0,5                        | 1,69      | 49,1 ± 1,0 | 2,04      |                 |      |
| “Каптоприл, таблетки 50 мг” (ООО “Фармакор Продакшн”, Россия)*        |             |                                   |           |            |           |                                   |           |            |           |                 |      |
| 30517, до 31.05.2020  | 0,0         | 25,4 ± 0,5                        | 1,97      | 50,2 ± 1,1 | 2,19      | 25,2 ± 0,5                        | 1,98      | 49,9 ± 1,0 | 2,00      | 49,8 ± 1,0      | 2,01 |
|   | 5,0         | 30,2 ± 0,5                        | 1,66      | 49,9 ± 1,1 | 2,20      | 30,0 ± 0,5                        | 1,67      | 49,5 ± 1,0 | 2,02      |                 |      |
| “Каптоприл, таблетки 0,025 г” (ООО “Пранафарм”, Россия)**             |             |                                   |           |            |           |                                   |           |            |           |                 |      |
| 240516, до 01.06.2018   | 0,0         | 25,0 ± 0,5                        | 2,00      | 24,5 ± 0,6 | 2,47      | 24,8 ± 0,5                        | 2,02      | 24,3 ± 0,5 | 2,06      | 24,4 ± 0,5      | 2,05 |
|   | 5,0         | 30,2 ± 0,5                        | 1,66      | 24,7 ± 0,6 | 2,43      | 30,0 ± 0,5                        | 1,67      | 24,5 ± 0,5 | 2,04      |                 |      |
| “Каптоприл, таблетки 25 мг” (ООО “Озон”, Россия)**                    |             |                                   |           |            |           |                                   |           |            |           |                 |      |
| 350737, до 01.08.2020   | 0,0         | 24,8 ± 0,5                        | 2,02      | 24,3 ± 0,6 | 2,42      | 24,7 ± 0,5                        | 2,02      | 24,2 ± 0,5 | 2,07      | 24,6 ± 0,5      | 2,03 |
|   | 5,0         | 30,1 ± 0,5                        | 1,66      | 25,1 ± 0,6 | 2,39      | 30,3 ± 0,5                        | 1,65      | 24,8 ± 0,5 | 2,02      |                 |      |
| 180719, до 31.07.2022   | 0,0         | 25,3 ± 0,5                        | 1,98      | 24,8 ± 0,6 | 2,47      | 25,1 ± 0,5                        | 1,99      | 24,6 ± 0,5 | 2,03      | 24,8 ± 0,5      | 2,02 |
|   | 5,0         | 30,6 ± 0,6                        | 1,96      | 24,6 ± 0,6 | 2,44      | 30,5 ± 0,5                        | 1,64      | 25,0 ± 0,5 | 2,00      |                 |      |
| “Каптоприл Сандоз®, таблетки, 25 мг” (Салотас Фарма ГмбХ, Германия)** |             |                                   |           |            |           |                                   |           |            |           |                 |      |
| JY2583, до 01.05.2022   | 0,0         | 24,7 ± 0,5                        | 2,02      | 24,2 ± 0,6 | 2,48      | 24,9 ± 0,5                        | 2,01      | 24,4 ± 0,5 | 2,05      | 24,6 ± 0,5      | 2,03 |
|   | 5,0         | 29,8 ± 0,6                        | 2,01      | 24,3 ± 0,6 | 2,47      | 30,0 ± 0,5                        | 1,67      | 24,5 ± 0,5 | 2,04      |                 |      |

Примечание: n = 7, p = 0,98; \* —  $\bar{m}_{\text{таб}} = 0,198 \pm 0,008$  г, \*\* —  $\bar{m}_{\text{таб}} = 0,100 \pm 0,003$  г;

$\Delta\bar{I}$  — изменение силы тока с учетом постановки холостого, ммоль/мА;  $\Delta\bar{t}$  — время генерации титранта с учетом постановки холостого опыта, ммоль/с.

каптоприла, 217,29 г/моль;  $\Delta\Delta\bar{I}$  — изменение силы тока с учетом постановки холостого опыта, мА;  $V_k$  — ёмкость мерной колбы, мл;  $V_{a.c.}$  — объем аликвотной части, мл;  $m$  — масса навески препарата, г;  $\bar{m}_{таб}$  — средняя масса таблетки, г; 2 — стехиометрический коэффициент.

При расчетах содержания каптоприла по времени генерации величина  $\Delta\Delta\bar{I}$  в расчетных формулах заменяется на  $\Delta\bar{I}$ , а цена деления установки (Ц.д.) берется равной  $1,4 \cdot 10^{-8}$  моль/с.

Правильность полученных результатов контролировали методом добавок и арбитражным методом, рекомендованным ФС.2.1.0106.18.

### Результаты и их обсуждение

При исследовании влияния третьего компонента (лактозы моногидрата, стеариновой кислоты) на результаты определения каптоприла в амперометрическую ячейку вводили стандартный раствор АРІ (20,0 мг) и определенное количество данного компонента, фиксировали изменение силы тока в цепи амперометрической установки после его стабилизации ( $\Delta\Delta\bar{I}$ ). Затем, поглотительный раствор продували кислородом воздуха, облучали и фиксировали время генерации титранта, необходимое для восполнения его убыли в растворе ( $\Delta\bar{t}$ ). На основании результатов титрования проводили расчет содержания АРІ в пробе.

Таблица 3

**Метрологические характеристики воспроизводимости и прецизионности результатов определения каптоприла вольтамперометрическим методом**

| Содержание АРІ, мг                          | Добавка АРІ, мг | Найдено АРІ   |        |   |        |
|---|-----------------|---|--------|---|--------|
|   |                 | по $\Delta\Delta\bar{I}$ , мА   |        | по $\Delta\bar{t}$ , с  |        |
|   |                 | мг  | %      | мг  | %      |
| 23,8  | 2,5             | 26,1  | 99,24  | 26,0  | 98,86  |
|   | 5,0             | 28,5  | 98,95  | 28,6  | 99,31  |
| 24,3  | 2,5             | 26,8  | 100,0  | 26,9  | 100,37 |
|   | 5,0             | 29,4  | 100,34 | 29,1  | 99,32  |
| 24,7  | 2,5             | 26,8  | 98,53  | 27,0  | 99,26  |
|   | 5,0             | 29,3  | 98,65  | 29,5  | 99,33  |
| Метрологические характеристики              |                 | $\bar{X} = 99,29$<br>$S_x = 0,3006$<br>$\varepsilon = 1,02$<br>$\Delta\bar{X} = 1,01$<br>$S_r = 0,01$ |        | $\bar{X} = 99,41$<br>$S_x = 0,2058$<br>$\varepsilon = 0,70$<br>$\Delta\bar{X} = 0,69$<br>$S_r = 0,01$ |        |
| Диапазон определения, мг                    |                 | 20,0 – 200,0  |        |   |        |
| Аналитическая область, мг                   |                 | 20,0 – 200,0  |        |   |        |
| Параметры линейной зависимости $y = bx + a$ |                 | $b = 0,5107$<br>$a = -1,075$<br>$R^2 = 0,9985$  |        | $b = 1,3786$<br>$a = -2,3929$<br>$R^2 = 0,9979$   |        |
| ПО, мг                                      |                 | 10,4  |        | 10,4  |        |
| ПКО, мг                                     |                 | 34,7  |        | 34,5  |        |

Примечание:  $n = 7, p = 0,98$ ;

$\Delta\Delta\bar{I}$  — изменение силы тока с учетом постановки холостого, ммоль/мА;  
 $\Delta\bar{t}$  — время генерации титранта с учетом постановки холостого опыта, ммоль/с.

Согласно результатам титрования, установлено занижение содержания АРІ при введении в ячейку более 20,0 ммоль стеариновой кислоты (20,0 мл 1 М) и 5,0 ммоль лактозы моногидрата (5,0 мл 1 М) (табл. 1), что превышает количества, вводимые в ЛФ. Тем не менее, при выполнении рутинного анализа данное влияние необходимо учитывать. Остальные компоненты таблеточной массы (целлюлоза микрокристаллическая, кукурузный крахмал, магния стеарат, повидон низкомолекулярный) не мешают определению при условии растворения образца при комнатной температуре.

Анализ данных, представленных в табл. 1, свидетельствует о сходимости результатов определения каптоприла вольтамперометрическим (по изменению силы тока и времени генерации) и арбитражным методами. Найденное в препарате содержание АРІ ((49,1 – 50,2) и (24,2 – 25,1) мг) входит в интервал, рекомендованный приказом Министерства здравоохранения РФ от 26.10.2015 № 751н ((45,0 – 55,0); (22,5 – 27,5) мг), что свидетельствует о соответствии его качества требованиям, изложенным в НД.

С целью доказательства отсутствия систематической ошибки разработанной методики использовался метод добавок. Стандартный раствор АРІ добавляли к навеске препарата (“Каптоприл, таблетки 25 мг” (серия: 350737, ООО “Озон”, Россия)) непосредственно в ходе его растворения (табл. 2). Согласно полученным результатам, ошибка определения в опытах с добавками не превысила относительную ошибку единичного определения предлагаемой методики и имеет отклонения в сторону как положительных, так и отрицательных значений, что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки.

На основании уравнений градуировочных графиков рассчитаны пределы обнаружения (ПО) и определения (ПКО) каптоприла. Основные аналитические характеристики методики представлены в табл. 3.

Для таблеток “Каптоприл Сандоз®”, “Каптоприл” проведено испытание однородности массы дозирования (ОФС.1.4.2.0009.15), согласно которому содержа-

Таблица 4

**Результаты испытания таблеток с содержанием каптоприла 25 мг на однородность дозирования**

| “Каптоприл Сандоз®”,<br>серия: JY2583 |                     | “Каптоприл” серия:<br>240516 |                     | “Каптоприл” серия:<br>180719 |                     |
|---------------------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|
| $\Delta\Delta\bar{I}$ , мА            | $\Delta\bar{t}$ , с | $\Delta\Delta\bar{I}$ , мА   | $\Delta\bar{t}$ , с | $\Delta\Delta\bar{I}$ , мА   | $\Delta\bar{t}$ , с |
| 23,9                                  | 24,0                | 24,0                         | 23,9                | 24,3                         | 24,3                |
| 24,0                                  | 24,1                | 24,2                         | 24,1                | 24,5                         | 24,4                |
| 24,0                                  | 24,2                | 24,3                         | 24,1                | 24,6                         | 24,5                |
| 24,2                                  | 24,3                | 24,5                         | 24,2                | 24,6                         | 24,5                |
| 24,2                                  | 24,4                | 24,5                         | 24,4                | 24,8                         | 24,6                |
| 24,3                                  | 24,5                | 24,6                         | 24,4                | 24,9                         | 24,7                |
| 24,4                                  | 24,6                | 24,6                         | 24,5                | 24,9                         | 24,8                |
| 24,4                                  | 24,7                | 24,7                         | 24,5                | 25,0                         | 24,8                |
| 24,5                                  | 24,7                | 24,8                         | 24,6                | 25,2                         | 24,9                |
| 24,5                                  | 24,9                | 24,8                         | 24,7                | 25,2                         | 24,9                |

Норма допустимых отклонений: 22,5 – 27,5

ние API во всех образцах соответствовало нормам допустимых отклонений (табл. 4).

Таким образом, разработанная экспресс-методика определения каптоприла в твердой дозированной ЛФ, основанная на переведении препарата в аналитическую форму и титровании полученного раствора фотогенерированным йодом, проста в исполнении и не требует дорогостоящего оборудования. Найденное содержание API в препарате ((49,1 – 50,2) и (24,2 – 25,1) мг) входит в интервал, рекомендованный приказом Министерства здравоохранения РФ от 26.10.2015 № 751Н ((45,0 – 55,0); (22,5 – 27,5), мг), что свидетельствует о соответствии его качества требованиям, изложенным в НД. Рассчитанные ПО и ПКО для препарата “Каптоприл, таблетки 25 мг” (ООО “Озон”, Россия) составили 10,4 мг и (34,7; 34,5) мг по изменению силы тока и времени генерации соответственно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. K. Kus'mierek, E. Bald, *Chromatographia*, **66**(1/2), 71 – 74 (2007); doi: 10.1365 / s10337-007-0232-8.
2. U. Roostalu, L. Thisted, J. L. Skytte, et al., *Sci. Rep.*, **11**, 5241 (2021); doi: 10.1038 / s41598-021-84812-7.
3. А. Г. Евдокимова, Е. В. Коваленко, Л. И. Маркова, *Регулярные выпуски “РМЖ”*, № 11(1), 65 – 70 (2018).
4. P. R. S. Ribeiro, L. Pezza, and H. R. Pezza, *Ecl. Quim., São Paulo*, **35**(3), 179 – 188 (2010); doi: 10.1590 / S0100-46702010000300018.
5. C. B. Michalowski, M. D. Arbo, L. Altknecht, et al., *Pharmaceutics*, **12**(80), 23 (2020); doi: 10.3390 / pharmaceutics12010080.
6. R. C. Heel, R. N. Brogden, T. M. Speight, et al., *Drugs*, **20**, 409 – 452 (1980); doi: 10.2165 / 00003495-198020060-00001.
7. I. I. Salem, W. A. Saif, Y. Jmeian, and J. I. A. Tamimi, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **37**(5), 1073 – 1080 (2005); doi: 10.1016 / j.jpba.2004.07.039.
8. M. Elgawish, S. M. Mostafa, and A. A. Elshanawane, *Records Pharm. and Biomed. Sci.*, **1**(1), 22 – 32 (2018); doi: 10.21608 / rpbs.2018.5917.
9. L. Logoyda, M. Piponski, S. Kovalenko, et al., *Pharmacia*, **68**(1), 61 – 67; doi: 10.3897 / pharmacia.68e52077.
10. Z. Chik, A. M. Mustafa, Z. Mohamed, and T. C. Lee, *Curr. Anal. Chem.*, **6**(4), 329 – 333 (2010); doi: 10.2174 / 1573411011006040329.
11. R. J. Kok, J. Visser, F. Moolenaar, et al., *J. Chromatogr. B: Biomed. Sci. and Appl.*, **693**(1), 181 – 189 (1997); doi: 10.1016 / S0378-4347(97)00002-9.
12. H. K. Stulzer, M. P. Tagliari, and M. A. S. Silva, *Rev. Col. Cienc. Quim. Farm.*, **35**(2), 212 – 223 (2006).
13. N. Rahman, M. Singh, and N. Hoda, *Il Farmaco*, **60**(6 – 7), 569 – 574 (2005); doi: 10.1016 / j.farmac.2005.04.005.
14. T. Pérez-Ruiz, C. Martínez-Lozano, and R. Galera, *Pharmaceut. Analysis*, **27**(12), 2310 – 2316 (2006); doi: 10.1002 / elps.200500861.
15. Sh. M. Al-Ghannam, A. M. El-Brashy, and B. S. Al-Farhan, *Il Farmaco*, **57**(8), 625 – 629 (2002); doi: 10.1016 / S0014-827X(02)01223-5.
16. W. T. Chen, C. K. Chiang, Y. W. Lin, and H. T. Chang, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **21**(5), 864 – 867 (2010); doi: 10.1016 / j.jasms.2010.01.023.
17. S. Y. Long, Z. P. Chen, Y. Chen, and R. Q. Yu, *J. Raman Spectroscopy*, **46**(7), 605 – 609 (2015); doi.org / 10.1002 / jrs.4698.
18. Z. Song, S. Hou, X. Yu, et al., *Anal. Lett.*, **39**(6), 1115 – 1127 (2006); doi: 10.1080 / 00032710600620567.
19. S. Hillaert, W. V. den Bossche, *J. Pharm. and Biomed. Anal.*, **21**(1), 65 – 73 (1999); doi: 10.1016 / S0731-7085(99)00092-8.
20. G. Favaro, M. Fiorani, *Analytica Chim. Acta*, **332**(2 – 3), 249 – 255 (1996); doi: 10.1016 / 0003-2670(96)00265-6.
21. Турусова Е. В., Лыщиков А. Н., Насакин О. Е. Патент на полезную модель № 122490 РФ, ФГБОУ ВПО “Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова”, 2012124461 / 15, 13.06.2012. Бюл. № 33 (2012).

Поступила 26.05.21

## USING PHOTOGENERATED IODINE TO DETERMINE THE CONTENT OF CAPTOPRIL IN SOLID DOSAGE FORMS

E. V. Turusova<sup>1,\*</sup>, O. E. Nasakin<sup>1</sup>, and E. V. Andreeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chuvash State University, Cheboksary, 428003 Russia

\* e-mail: elvastur@yandex.ru

A rapid method for determining captopril in solid dosage forms has been developed based on titration of the analyte with a solution of photogenerated iodine obtained as a result of the irradiation of potassium iodide in the presence of a mixture of sensitizers (sodium eosinate : fluorescein : auramine, in a molar ratio of 1:1:1) at pH 5.6. Due to the fact that the iodine content in the vessel was voltammetrically controlled, the stabilization of current in the amperometric circuit indicated completion of the reaction of the titrant with captopril, and, therefore, made it possible to regulate drug content in the preparation. Further irradiation of the solution and measurement of the generation time required replenishing the loss of titrant and made it possible to regulate the content of active pharmaceutical ingredient (API) in the dosage form (DF). A slight underestimation of the API content was found when more than 20.0 mmol of stearic acid and 5.0 mmol of lactose monohydrate were introduced into the cell, which must be taken into account when performing routine analysis. The content of captopril found in a solid dosage form varied in the range of 49.1 – 50.2 and 24.2 – 25.1 mg enters the interval established by Order No. 751N dated 26.10.2015) of the Ministry of Health of the Russian Federation (45.0 – 55.0 and 22.5 – 27.5 mg, respectively) which indicates compliance of the drug quality with the requirements set forth in the regulatory normative document (ND). Linear dependence of the analytical signal on the API concentration was observed in the range (20.0 – 200.0 mg for the formulation of “Captopril tablets 25 mg” (LLC Ozon, Russia). The calculated limits of detection (LOD) and quantitation (LOQ) of the proposed method was 10.4 and 34.7 – 34.5 mg depending on the change in current strength and generation time, respectively. The express method developed for determining captopril in solid dosage formulations meets requirements established in the guidelines for the validation of bioanalytical methods, and it is simple to perform, does not require expensive equipment and, therefore, can be recommended for determining compliance of the drug quality in any control-analytical laboratory.

**Keywords:** captopril; photogenerated iodine; quantitative determination.